

I. Notiz über die Herstellung einiger Bis-formazane und Bis-tetrazoliumsalze

von H. Seiler und H. Schmid.

(23. X. 53.)

Im Zusammenhang mit einem anderen Problem haben wir vor längerer Zeit die Bis-formazane I–V und ihre entsprechenden Bis-tetrazoliumsalze Ia–Va synthetisiert. Die Formazane erhielt man durch Kupplung von Benzoylameisensäure-phenylhydrazon mit den tetrazotierten Diaminen in Pyridin-Alkohollösung, wobei gleichzeitig CO₂ abgespalten wurde. Alle Farbstoffe liessen sich in reiner und krist. Form gewinnen. Die Bis-formazane I und II lösen sich in organischen Lösungsmitteln mit violettstichiger blauer, die anderen Formazane mit blauvioletter bis roter Farbe.

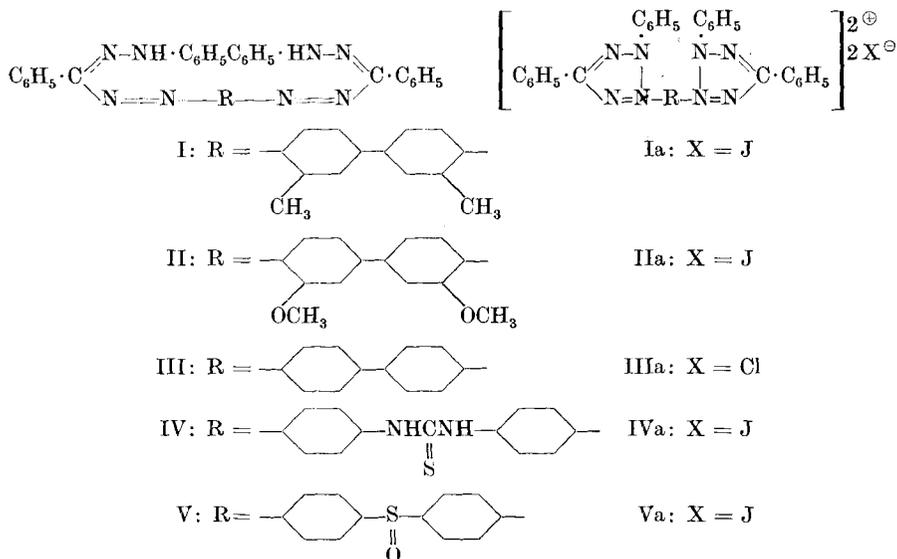


Tabelle 1.

λ_{max} (log ϵ) sofort gemessen	λ_{min} (log ϵ)	λ_{max} (log ϵ) nach viertägigem Stehen im Dunkeln gemessen ¹⁾	λ_{min} (log ϵ)
II 606 m μ (4,38)	414 m μ (3,32)	600 m μ (4,70)	415 m μ (3,67)
I 587 m μ (4,52)	412 m μ (3,60)	588 m μ (4,67)	412 m μ (3,76)
III 555 m μ (4,39)	412 m μ (3,70)	572 m μ (4,63)	412 m μ (3,85)
IV 512 m μ (4,57)	410 m μ (3,88)	514 m μ (4,58)	411 m μ (3,89)
V 495 m μ (4,48)	384 m μ (3,67)	496 m μ (4,47)	384 m μ (3,67)

¹⁾ Diese Veränderungen der Spektren hängen mit der cis-trans-Isomerie der Formazane zusammen. *J. Hausser, D. Jerchel & R. Kuhn, B. 82, 515 (1949).*

Das Bis-formazan III hatte schon *E. Wedekind*¹⁾ in allerdings nicht reinem Zustand in den Händen; dasselbe trifft für das von *A. M. Rutenburg, A. M. Seligman & R. Gofstein*²⁾ beschriebene Formazan II zu. Reines II ist kürzlich auch von *W. Ried & H. Gick*³⁾ gewonnen worden. In Tab. 1 sind die Absorptionsmaxima in benzolischer Lösung der von uns hergestellten Bis-formazane aufgeführt. Gegenüber Monoformazanen (C,N,N'-Triphenylformazan⁴⁾: $\lambda_{\max} = 500 \text{ m}\mu$ (4,57)⁵⁾;

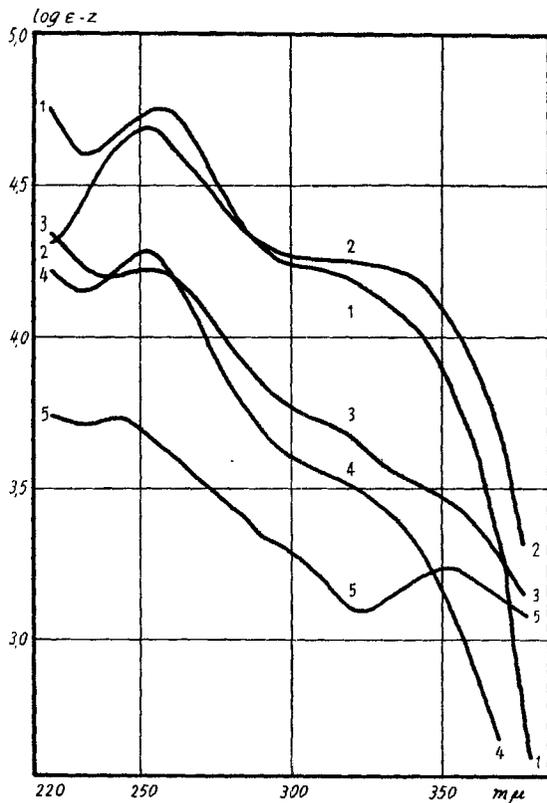


Fig. 1.

Absorptionsspektren von Bis-tetrazoliumsalsen (in Alkohol).

Kurve 1: Verbindung Ia $z = 0$ Kurve 4: Verbindung Va: $z = 0,5$

Kurve 2: Verbindung IIIa $z = 0$ Kurve 5: Verbindung IVa: $z = 1,0$

Kurve 3: Verbindung IIa $z = 0,5$

N-p-Diphenyl-C,N'-diphenylformazan⁶⁾: $\lambda_{\max} = 500 \text{ m}\mu$ (4,68) und C,C'-Bis-formazanen (N,N',N'',N'''-Tetraphenyl-C,C'-p-phenylen-bis-

¹⁾ A. 300, 239⁷⁾(1897).

²⁾ Cancer Res. 10, 113 (1950).

³⁾ A. 581, 16 (1953).

⁴⁾ J. Hausser, D. Jerchel & R. Kuhn, B. 82, 515 (1949).

⁵⁾ Zahlen in Klammer bedeuten $\log \epsilon$ -Werte der Spektren in Benzollösung.

⁶⁾ D. Jerchel & H. Fischer, A. 563, 200 (1949).

formazan¹⁾: $\lambda_{\max} = 516 \text{ m}\mu$ (4,63)) absorbieren nur die sich von p-Diphenyl ableitenden N,N'-Bis-formazane I, II, III deutlich längerwellig. Rein blaue N,N'-Bis-formazane entstehen, wie *W. Ried & H. Gick*²⁾ gezeigt haben, bei Verwendung von o-Dianisidin und Phenylhydrazonen heterocyclischer oder aromatischer Oxy- und Methoxyaldehyde.

Die Dehydrierung der Bis-formazane haben wir nach *R. Kuhn & D. Jerchel*⁴⁾ mit Bleitetraacetat in Chloroform vorgenommen und die Bis-tetrazoliumsalsmeistens als in Wasser schwer lösliche Jodide zur Kristallisation gebracht. Die Salze halten hartnäckig Kristallwasser fest. Die Jodionen lassen sich durch Filtration ihrer Aceton-Wasser-Lösung über Anionenaustauscher leicht gegen andere Anionen austauschen. Die Einheitlichkeit der Bis-tetrazoliumsalsmeistens ergab sich aus Papierchromatogrammen, wobei die folgenden, einander sehr ähnlichen RF-Werte beobachtet wurden (*Whatman*-Papier Nr. 1; aufsteigende Technik; Lösungsmittel: 94% n-Hexanol und 6% 20-proz. Perchlorsäure. Temp. 16°. Entwicklung mit sodaalkalischer Dithionitlösung): Ia: 0,54; IIa: 0,58; IIIa: 0,57; IVa: 0,56; Va: 0,54.

In Fig. 1 sind die UV.-Spektren der Bis-tetrazoliumsalsmeistens angegeben; sie unterscheiden sich mit Ausnahme der Kurve von IVa, abgesehen von der erwartungsgemäss etwas höheren Extinktion nur wenig vom Spektrum des Triphenyltetrazoliumchlorids⁵⁾. Die Bis-tetrazoliumsalsmeistens zeigen an der Maus curareartige Wirkungen. Die Werte einer orientierenden Prüfung, die wir Herrn Dr. *P. Waser* (Zürich) verdanken, sind in der Tabelle 2 enthalten.

Tabelle 2.

Wirkungsdosen von Bis-tetrazoliumsalsmeistens im Maustest⁶⁾.

Verbindung	Ia	IIa	IIIa ⁷⁾	IVa ⁷⁾	Va
HD	1,2	1,0	2,5	12,0	2,2
SL	1,6	—	3,0	—	—
DML	2,0	1,5	5,0	14,0	3,5

Experimenteller Teil⁸⁾.

[3,3'-Dimethyl-diphenyl-(4,4')]-bis-[N-(N'-phenyl)-formazyl-benzol] (I): 5,3 g reines Benzoylameisensäure-phenylhydrazon (6% Überschuss) löste man in 100 ml Alkohol und 15 ml Pyridin. Unter kräftigem Rühren mittels eines Vibrators liess man nun unter Eiskühlung eine über Glas-Wolle filtrierte, aus 2,12 g o-Tolidin, 4,6 ml

¹⁾ *D. Jerchel & H. Fischer*, A. **563**, 208 (1949).

²⁾ A. **581**, 16 (1953).

³⁾ A. **581**, 29 (1953).

⁴⁾ B. **74**, 941 (1941).

⁵⁾ *R. Kuhn & H. Kainer*, Angew. Ch. **65**, 442 (1953).

⁶⁾ *P. Waser*, Helv. physiol. pharmacol. acta **8**, 342 (1950); HD = Headdrop, SL = Seitenlage, DML = Dosis minima letalis. Alle Dosen in mg Jodid bez. Chlorid pro kg Maus. Lösungsmittel 10-proz. Alkohol.

⁷⁾ Als Chlorid getestet.

⁸⁾ Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

konz. Salzsäure und 16 ml Wasser mit 1,4 g Natriumnitrit in 6 ml Wasser bereitete Tetrazoniumlösung¹⁾ zutropfen. Nach einstündigem Rühren bei 0° wurde abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde mit Schwefelkohlenstoff extrahiert und der Extrakt nach dem Einengen vorsichtig mit Petroläther versetzt. Die ausgefallenen Kristalle hat man noch öfters auf diese Weise umgelöst. 2,7 g goldig schimmernde, fast schwarze Nadeln. Smp. 241° (Zers.).

$C_{40}H_{34}N_8$	Ber. C 76,70	H 5,47	N 17,90%
(626,27)	Gef. ,, 76,81; 76,37	„ 5,96; 5,70	„ 17,86% ²⁾

Die Lösungen in Schwefelkohlenstoff, Pyridin und Aceton sind blau; in Essigester, Chloroform und Dimethylformamid blauviolett.

[3,3'-Dimethyl-diphenylen-(4,4')]-bis-[5-(2,3-diphenyl)-tetrazolium]-dijodid (Ia): 1 g (1 Mol.) Bis-formazan I wurde fein zerrieben, in 30 ml alkoholfreiem, absolutem Chloroform aufgeschlämmt, mit 1,42 g (2 Mol.) frisch umkristallisiertem Bleitetraacetat versetzt und bis zur Beendigung der Dehydrierung geschüttelt (20°). Anschliessend dampfte man im Vakuum ab, nahm den Rückstand in trockenem Alkohol auf und brachte erneut zur Trockene. Dann wurde in absolutem Alkohol gelöst und durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas die Pb^{++} als $PbCl_2$ gefällt. Nach dem Abfiltrieren des Bleichlorids und nach Waschen mit abs. Alkohol wurde im Vakuum eingedampft, das ölige Chlorid in Wasser gelöst bzw. aufgeschlämmt und durch Zugabe von 1,7 ml 30-proz. Kaliumjodid-Lösung das Jodid gefällt. Nach längerem Stehen wurde abgenutscht, mit verd. Kaliumjodid-Lösung und Wasser gewaschen. Das rohe, getrocknete Jodid (1,06 g) löste man in der Hitze in einem Gemisch von 15 ml Aceton und 5 ml Methanol. Ein unlöslicher Bodensatz wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zum Sirup eingedampft. Nun wurde in wenig warmem Aceton gelöst. Beim Reiben trat leicht Kristallisation ein. Das Bis-tetrazoliumsalz hat man auf diese Weise noch dreimal umgelöst: 0,85 g schwach gelbliche Kristalle; Smp. 216,5° (Zers.).

$C_{40}H_{32}N_8J_2 \cdot H_2O$	Ber. C 53,57	H 3,82	N 12,50% ³⁾
(896,18)	Gef. ,, 53,62	„ 4,03	„ 12,60%

[3,3'-Dimethoxy-diphenylen-(4,4')]-bis-[N-(N'-phenyl)-formazylbenzol] (II): 5,3 g Benzoylameisensäure-phenylhydrazon (6% Überschuss), gelöst in 100 ml Alkohol und 20 ml Pyridin wurden wie vorher mit einer aus 2,54 g o-Dianisidin bereiteten Tetrazoniumlösung¹⁾ (1,5 g Natriumnitrit, 4,8 ml konz. Salzsäure, 22 ml Wasser) bei 0—3° gekuppelt. Durch Umlösen aus Schwefelkohlenstoff-Petroläther erhielt man 3,7 g Farbstoff. Smp. der blau schwarzen Nadelchen nach weiteren Umkristallisationen 236° (Zers.). Der Farbstoff löst sich in Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Pyridin, Dimethylformamid usw. mit blauer Farbe.

$C_{40}H_{34}O_2N_8$	Ber. C 72,95	H 5,20	N 17,02	OCH_3 9,42%
(658,27)	Gef. ,, 72,68	„ 5,42	„ 16,90	„ 9,25%

[3,3'-Dimethoxy-diphenylen-(4,4')]-bis-[5-(2,3-diphenyl)-tetrazolium]-dijodid (IIa)⁴⁾: 1 g Bis-formazan II wurde in 30 ml Chloroform mit 1,35 g Bleitetraacetat dehydriert. Aufgearbeitet wurde wie früher beschrieben. Das rohe Chlorid gab 0,93 g Jodid, das wie das Bis-tetrazoliumsalz Ia aus (Methanol)-Aceton mehrmals umgelöst wurde. 0,79 g fast farblose Nadeln, die sich allmählich orange färbten; Smp. 235° (Zers.).

$C_{40}H_{32}O_2N_8J_2$	Ber. C 52,76	H 3,54	N 12,30	OCH_3 6,81%
(910,15)	Gef. ,, 52,24	„ 3,53	„ 11,99	„ 6,88%

¹⁾ H. E. Fierz-David, Grundlegende Operationen der Farbenchemie, Seite 119, Berlin 1924.

²⁾ Zur Analyse wurden die Bis-formazane mehrere Std. bei 70—80° über Phosphor-pentoxyd im Hochvakuum getrocknet.

³⁾ Die Bis-tetrazoliumsalze wurden mehrere Wochen bei Raumtemperatur über Phosphor-pentoxyd im Hochvakuumexsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

⁴⁾ W. Ried & W. Gick stellten das Chlorid vom Smp. 245—247° (Zers.) dar (A. 581, 16 (1953)).

[Diphenylen-(4,4')]-bis-[N-(N'-phenyl)-formazyl-benzol] (III): 5,3 g Benzoylameisensäure-phenylhydrazon (6% Überschuss) in 100 ml Alkohol und 20 ml Pyridin wurden mit der Tetrazoniumlösung aus 1,9 g Benzidin wie vorher gekuppelt. Die Tetrazoniumlösung hat man analog, wie bei den Bis-formazanen I und II beschrieben, hergestellt. Der Farbstoff (4,6 g) wurde mehrmals aus Schwefelkohlenstoff-Petroläther umgelöst. Dunkelviolette Nadelchen; Smp. 219–220° (Zers.).

$C_{38}H_{30}N_8$	Ber. C 76,23	H 5,05	N 18,72%
(598,24)	Gef. ,, 76,07	,, 5,25	,, 18,97%

Die Farbe in Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Aceton und Essigester ist rotviolett, in Dimethylformamid und Pyridin violett.

[Diphenylen-(4,4')]-bis-[5-(2,3-diphenyl)-tetrazolium]-dichlorid (IIIa): 1 g Bis-formazan III in 30 ml Chloroform wurde wie früher beschrieben mit 1,48 g Bleitetraacetat dehydriert. Das rohe Chlorid (0,86 g) wurde viermal aus Alkohol umkristallisiert. Reinausbeute 0,54 g (farblose Nadelchen), Smp. 219° (Zers.).

$C_{38}H_{28}N_8Cl_2 \cdot 2H_2O$	Ber. C 64,02	H 4,67	N 15,74	Cl 9,96%
(712,24)	Gef. ,, 64,06	,, 4,81	,, 16,10	,, 10,30%

[Diphenyl-thioureyl-(4,4')]-bis-[N-(N'-phenyl)-formazyl-benzol] (IV): 10,6 g Benzoylameisensäure-phenylhydrazon löste man in 200 ml Alkohol und 40 ml Pyridin. Zu dieser Lösung liess man unter Rühren (Vibrator) bei 0° während 1 Std. die nachfolgend beschriebene Lösung von tetrazotiertem p,p'-Diamino-diphenylarnstoff zutropfen: 5,38 g p,p'-Diamino-diphenylarnstoff wurden in 30 ml Wasser und 4,8 ml konz. Salzsäure gelöst; nach dem Stehen über Nacht setzte man nochmals 30 ml Wasser und 4,8 ml konz. Salzsäure zu, wobei ein Teil des Diamins als Hydrochlorid ausfiel; bei 0–5° wurde nun mit 2,88 g Natriumnitrit in 5 ml Wasser unter starkem Rühren tetrazotiert, wobei alles in Lösung ging. Der nach der Kupplung ausgefallene Farbstoff wurde mit Wasser und Alkohol gewaschen und anschliessend solange mit heissem Alkohol extrahiert, bis die Alkohollösung nurmehr schwach angefärbt war. Der Farbstoff wurde nun im Turmix mit Methanol verrieben, abgesaugt, getrocknet und mit Schwefelkohlenstoff extrahiert. Der Schwefelkohlenstoffextrakt lieferte nach dem Eindampfen aus Monochlorbenzol violett-rote Nadeln (1,3 g) vom Smp. 186,5–187°.

$C_{39}H_{32}N_{10}S$	Ber. C 69,60	H 4,79	N 20,82	S 4,76%
(672,40)	Gef. ,, 69,58; 69,31	,, 5,20; 4,82	,, 20,60	,, 4,94%

Die Farbe in organischen Lösungsmitteln ist karmin.

[Diphenyl-thioureyl-(4,4')]-bis-[5-(2,3-diphenyl)-tetrazolium]-dijodid (IVa): 0,823 g Bis-formazan IV wurden in 30 ml Chloroform mit 1,1 g Bleitetraacetat dehydriert. Die noch rote Lösung hat man wie früher aufgearbeitet. Das im Hochvakuum getrocknete Jodid (0,89 g) gab nach mehrmaligem Umlösen aus abs. Alkohol 0,44 g Kristalle vom Smp. 218–219° (Zers.).

$C_{39}H_{30}N_{10}SJ_2$	Ber. C 50,62	H 3,27	N 15,14%
(924,59)	Gef. ,, 51,14	,, 3,64	,, 14,85%

[Diphenyl-sulfoxydyl-(4,4')]-bis-[N-(N'-phenyl)-formazyl-benzol] (V): 5,3 g Benzoylameisensäure-phenylhydrazon in 100 ml Alkohol und 20 ml Pyridin hat man mit der tetrazotierten Lösung aus 2,42 g p,p'-Diamino-diphenylsulfoxyd, 4,8 ml konz. Salzsäure, 30 ml Wasser und 1,44 g Natriumnitrit in 6,5 ml Wasser in üblicher Weise gekuppelt. Das rohe Bis-formazan (4,5 g) wurde mit Alkohol ausgezogen. Der unlösliche Teil wurde dann zweimal aus Schwefelkohlenstoff-Petroläther umgefällt und dann aus 10 ml Aceton und 10 ml Methanol in der Hitze öfters umgelöst. Man erhielt 2,3 g goldgrün glänzende, braunrote Nadelchen. Smp. 197–199°.

$C_{38}H_{30}ON_8S \cdot 1H_2O$	Ber. C 68,64	H 4,85	N 16,86	S 4,84%
(664,38)	Gef. ,, 68,71	,, 4,98	,, 16,47	,, 4,93%
	Gef. ,, 68,74	,, 5,10	,, 16,60	,, 5,12%

Löslich in Dimethylformamid, Pyridin, Aceton und Essigester mit rotoranger Farbe; in Chloroform mit roter, in Schwefelkohlenstoff mit karminroter Farbe.

[Diphenyl-sulfoxydyl-(4,4')]-bis-[5-(2,3-diphenyl)-tetrazolium]-dijodid (Va): 1 g Bis-formazan V hat man in Chloroform mit 1,31 g Bleitetraacetat dehydriert. Das in Wasser schwer lösliche, amorphe Chlorid hat man in Wasser-Methanol 2:1 gelöst und mit Kaliumjodid-Lösung das Jodid gefällt (1,1 g). Das orange gefärbte Jodid wurde zuerst aus Methanol (Norit) mit Äther umgefällt und dann mehrmals aus Aceton-Methanol umkristallisiert. 0,5 g vom Smp. 185° (Zers.).

$C_{38}H_{28}ON_8SJ_2 \cdot H_2O$	Ber. C 49,77	H 3,30	N 12,23%
(916,20)	Gef. ,, 49,35	,, 3,11	,, 12,11%

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung von [3,3'-Dimethyl-diphenylen-(4,4')]-bis-[N-(N'-phenyl)-formazyl-benzol], [3,3'-Dimethoxy-diphenylen-(4,4')]-bis-[N-(N'-phenyl)-formazyl-benzol], [Diphenylen-(4,4')]-bis-[N-(N'-phenyl)-formazyl-benzol], [Diphenyl-thioureyl-(4,4')]-bis-[N-(N'-phenyl)-formazyl-benzol], Diphenyl-sulfoxydyl-(4,4')]-bis-[N-(N'-phenyl)-formazyl-benzol] und der entsprechenden Bis-tetrazoliumsalze beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

2. Synthese des D-Idomethylose-3-methyläthers¹⁾²⁾.

Desoxyzucker, 30. Mitteilung³⁾

von R. Fischer, H. R. Bolliger und T. Reichstein.

(2. XI. 53.)

In herzaktiven Glykosiden kommen eine Reihe von Hexamethylose-methyläthern vor, die – soweit bekannt – die Methylgruppe durchwegs in 3-Stellung tragen. Am längsten bekannt ist die D-Digitalose (D-Fucose-3-methyläther⁴⁾⁵⁾); in jüngerer Zeit wurden L-Thevetose (L-Glucomethylose-3-methyläther⁶⁾⁷⁾), D-Thevetose^{4)e)}, Acovenose (wahrscheinlich L-Talomethylose-3-methyläther⁸⁾) und Acofriose (wahrscheinlich L-Rhamnose-3-methyläther⁹⁾) aus solchen Glykosiden isoliert. Die zwei letztgenannten Zucker sind noch nicht synthetisiert worden. Bisher nicht in der Natur aufgefunden, aber synthetisch be-

¹⁾ Auszug aus der Diss. R. Fischer, Basel 1953.

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 8.

³⁾ 29. Mitteilung: H. R. Bolliger & T. Reichstein, Helv. **36**, 302 (1953).

⁴⁾ Konstitutionsaufklärung: O. Th. Schmidt, W. Mayer & A. Distelmaier, A. **555**, 26 (1943).

⁵⁾ Synthese, vgl. F. Reber & T. Reichstein, Helv. **29**, 343 (1946); O. Th. Schmidt & E. Wernicke, A. **558**, 70 (1947); Ch. Tamm, Helv. **32**, 163 (1949).

⁶⁾ Isolierung, vgl. M. Frèrejacque & V. Hasenfratz, C. r. **222**, 815 (1946); **223**, 642 (1946).

⁷⁾ Synthese, vgl. F. Blindenbacher & T. Reichstein, Helv. **31**, 1669 (1948).

⁸⁾ J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 485 (1950).

⁹⁾ Siehe spätere Mitteilung.